

„A” téma:

A 90-es évek elején egyszerű, konvergens és biomimetikus szintézist dolgoztunk ki az aszpidoszpermán- és a Ψ -aszpidoszpermán-vázak alkaloidok és alkaloidszerű vegyületek előállítására. Munkánk során számos alkaloid (vagy azok analogonjainak) az előállítását valósítottuk meg. Említést érdemel, hogy az alkaloidok felépítésének jelentős része azok első szintézisét is jelentette.

2001-ben céljaink közé vettük az aszpidoszpermán-vázak 15 β -hidroxivinkadiformin (**1**) előállítását. A korábbi szintézisstratégiát alkalmazva azonban nem sikerült az alkaloidot előállítani, a megtervezett reakcióban vagy dimer termék keletkezett, vagy a kulcsmolekula két kisebb egységre esett szét [1].

Átértékelve az eredményeket, az indolvázak szubsztrát (**2**) [1] reakciópartneréül a 2-(klórmetilén)-butánálból hat lépésben kiépített **3**-at választottuk. A reakcióban (metanolban, TEA jelenlétében, szobahőfokon) „kettős alkilezés” megy végbe és kialakul a **4**, ami xilolban forralva (vízvesztés után, [4+2] cikloaddícióval) a 15-oxovinkadiformint eredményezte. Az utolsó lépésben a karbonil-csoport regio-és sztereoselektív redukciójával jutottunk el a 15 β -hidroxivinkadiforminhoz (**1**) [2].

Az aszpidoszpermán-vázak **1** felépítése után egy rokon alkaloidcsalád, az öttagú D-gyűrűt tartalmazó ibofilidín alkaloidok hívták föl magukra a figyelmünket. Ezen alkaloidcsaládnak eddig hat képviselőjét találták meg a természetben, melyek közül háromnak a szintézisét is leírták. Ezen előzmények után kihívásnak éreztük azt, hogy az egyszerű és biomimetikus szintézisstratégiánkkal a család összes tagját előállítsuk.

A konvergens szintéziseink indolvázak partnereként az **5**-ös szekunder amin[3] választottuk, melyet alkalmasan kiépített aldehidekkel reagáltattunk. Elsőként a család legegyszerűbb tagját a dezetilbofillidint (**6**) állítottuk elő. 2,3-Dihidrofuranból három lépésben előállítottuk a **7** aldehidet, melyet **5**-tel reagáltatva (forrásban lévő toluolban, *p*-TsOH·H₂O jelenlétében) intramolekuláris [4+2] cikloaddíció eredményeként, a **8**-as nem izolálható molekulán keresztül, D-szeko-intermediert (**9**) nyertünk. Az oxigénatomon lévő védőcsoport eltávolítása után mezil-észtert készítettünk, melynek intramolekuláris alkilezése a D-gyűrű kialakulásához vezetett el. A benzil-csoport katalitikus úton történő eltávolítása után a 3-epi-dezetilbofillidín alkaloidszerű terméket nyertük. Abban az esetben ha a mezilát helyett benzoát-észterrel végeztük el a reakciót és a ciklizációt megelőzően a terciér aminet debenzileztük (szekunder amin), akkor az intramolekuláris alkilezés a C3-atomon történő teljes epimerizáció közben (mechanizmusát lásd a [4]-ben) eredményezte a **6** alkaloidot. A dezetilbofillidint (**6**) a bemutatottnon kívül még két másik úton is előállítottuk [5].

Munkánk következő állomása az ibofilidín (**10**) és a 20-epiibofilidín (**11**) előállítása volt.

Az **5**-öt a γ -kaprolaktonból négy lépésben kiépített **12**-vel reagáltatva (a **8**-cal analóg „dién-dienofil” rendszeren keresztül) D-szeko- Ψ -aszpidoszpermán-vázak intermedierekhez vezetett el, melyből az oxigénatomon lévő védőcsoport eltávolítása után mezilátot, ill. benzoátot készítettünk. Az előbbi THF-ben forralva, a C3-atomon történő teljes epimerizációval kísért alkilezéssel kvaternersót szolgáltatott, melynek debenzilezése után a 20-epi-ibofilidínhez (**11**) jutottunk el. Az utóbbi esetben először debenzilezést végeztünk, majd a szekunder amin szintén a C3 teljes epimerizációja közben, intramolekulárisan alkilezve nyertük a **11**-et. Az ibofilidín (**10**) előállítása az **5** és a γ -kaprolaktonból nyert 4-oxohexanál reakciójából (forró toluolban, *p*-TsOH·H₂O jelenlétében) nyert terciér aminon keresztül (katalitikus debenzilezés \rightarrow enamín kialakulása \rightarrow telítés) volt megvalósítható [6].

A szintézisstratégiánk mobilitását igazolandó, megkíséreltük az alkaloidcsalád három, eddig nem szintetizált tagjának az előállítását is megvalósítani. Retroszintetikus elemzésünk alapján a 18-hidroxi-20-epiibofilidín (**13**) az **5**-ből és a **7**-ből négy lépésben előállított **14**-ből kiépíthető. A reakciómegvalósítás (toluol / Δ , *p*-TsOH·H₂O) első lépésében szekodin típusú

intermedieren (v.ö. **8**-cal) keresztül D-szeko-Ψ-aszpidoszpermán-vázás molekula alakul ki, ami jégcetben megvalósított hidrogenolízis után szekunder amint eredményez. A D-gyűrű C3 epimerizáció közben történő kialakulása bázikus közegben (DBU, THF/Δ) megvalósuló Michael addícióval ment végbe. Utolsó lépésként a C20-on lévő (metoxikarbonil)-metil-csoport regio szelektív redukciója (LiAlH_4 , THF, 0 °C) vezetett el a célmolekulához (**13**) [7]. Ezt követően a 19-hidroxiibofillidin (**15**) és a 19-hidroxi-20-epiibofillidin (**16**) szintézisét is sikerrel valósítottuk meg. Ebben az esetben az indolvázás szubsztátot (**5**) az 5-oxohexánsav-metilészterből négy lépésben előállított **17**-tel vittük reakcióba (toluol /Δ, *p*-TsOH·H₂O), amikor is termékként a várt D-szeko-Ψ-aszpidoszpermán-vázás molekulákat nyertük. Az N_b-benzil-csoport hidrogenolízissel történő eltávolítása után szekunder amino-csoportot tartalmazó termékeveréket kaptunk, amiből a D-gyűrű kialakítását intramolekuláris alkilezéssel kívántuk megvalósítani (toluol, xilol vagy dekalin/ Δ). A reakcióban azonban nem keletkeztek a várt termékek, ezért stratégiát változtattunk.

Abban az esetben amikor az N_b-benzil-D-szeko-Ψ-aszpidoszpermán-vázás molekulák keverékét ezüst-toziláttal acetonitrilben forraltuk, megtörtént a ciklizáció, a D-gyűrű kialakulása. Az így módon nyert kvaterner tozilátok keverékét debenzilezve jutottunk el az OTBDS-csoportot tartalmazó alkaloidokhoz, melyeket szétválasztás nélkül THF-ben 1M-os vizes sósavoldattal kezeltünk. A végtermékként nyert alkaloidok keveréke preparatív vékonyréteggromatográfiásan elválasztható volt (**15** és **16**) [8].

A hattagú D-gyűrűt tartalmazó számos aszpidoszpermán- és Ψ-aszpidoszpermán-vázás alkaloid mellett megvalósítottuk az öttagú D-gyűrűt tartalmazó ibofillidin alkaloidok eddig ismert hat képviselőjének a szintézisét. Ezen molekulák fölépítése kapcsán figyeltünk föl a héttagú D-gyűrűs iboxifillinre (**18**). Úgy gondoltuk, hogy a korábbi eredményeink fényében reális esélyünk van ezen alkaloid fölépítésére is. Az **5** reakciótársának a **7**-ből öt lépésben kialakított aldehidet (**19**) választottuk. A két reakciótárs forró toluolban *p*-toluolszulfonsav-monohidrát jelenlétében a szekodin típusú molekulán keresztül (a **8** analogonjaként) D-szeko-intermediert eredményezett, melyből az N_b-benzil-csoport hidrogenolízise után, intramolekuláris acilezéssel héttagú laktámok keverékét nyertük. Az izomerek elválasztása után, mindkét egyedet redukáltuk (LiAlH_4 , THF, 0 °C), amikor is az iboxifillint (**18**) és 20-epimerjét kaptuk termékeként [9].

Munkánk következő célpontja a 19-hidroxi-20-epipandolin (**20**) előállítása volt. A korábbiakban jól bevált stratégiát alkalmazva, az **5**-öt a 4-metilén-5-oxo-hexánsav-metilészterből négy lépésben kiépített **21**-es „bróm-laktonollal” reagáltattuk (toluol /Δ, *p*-TsOH·H₂O), amikor is a várakozásunktól eltérően nem D-szeko-Ψ-aszpidoszpermán-vázás vegyületek keletkeztek, hanem két „rendhagyó termék” (**22** és **23**). A kísérleti tények arra sarkalltak bennünket, hogy vizsgáljuk meg a várt és a tényleges reakciólefutás energiaviszonyait. Kvantumkémiail számításokkal igazoltuk, hogy a reakció első lépésében keletkező szekodin típusú molekula (lásd: a **8** analogonját) nem a koncertikus [4+2] cikloaddícióval szolgáltatja a várt molekulát, hanem step-wise mechanizmussal, ikerionos intermedieren keresztül eredményezi a **22** és a **23** keverékét. Az eredmények fényében reakció módosítással jutottunk el a Ψ-aszpidoszpermán-vázás termékhez. A továbbiakban mind a **22**-t, mind a **23**-mat jégcetben higany(II)acetáttal szobahőfokon oxidáltuk, majd a reakcióban képződő termékeket (**24** és **25**) a katalitikus debenzilezés után káliumkarbonáttal dimetilformamídban melegítettük. A **24**-ből sikeresen építettük ki a **26** pandolin típusú alkaloidszerű molekulát, míg a **25**-ből keletkező szekunder amin intramolekuláris alkilezése sikertelen volt [10].

„B”téma:

1978-ban a Karib-tengeri *Alpha Helix* expedíció során 650 mosztafajt vizsgáltak meg. Ezek közül az *Eudistoma olivaceum* rendelkezett a legjelentősebb *humán- α -herpeszvírus-1* (HSV-1) –ellenes harással.

1984-ben **K.L. Rinehart** és mtársainak sikerült először tiszta anyagokat elkülöníteni az *E.olivaceumból* történő extrakcióval, majd az azt követő fordított fázisú középnyomású folyadékkromatográfiával. A szerkezetfelderítő vizsgálatok alapján a családba tartozó vegyületeket két nagy csoportba sorolták. Az egyik csoportba tartozó alkaloidok többszörösen szubsztituált β -karbolinvázatot tartalmaznak, míg a másik csoport tagjainál a tetrahidro- β -karbolin alapvázhoz – a természetben szinte egyedülállóan – héttagú, oxigén- és kénatomot tartalmazó gyűrű kapcsolódik. Az utóbbiakat a hosszadalmas IUPAC nomenklatúra szerinti elnevezés helyett betűjelzésekkel látták el (az alapvázat a **27**-es képlet írja le) [11].

A héttagú, oxatiazepin-gyűrűt tartalmazó alkaloidokat később több mosztafajban is megtalálták és a korábbi biológiai vizsgálati eredményeket (HSV-1 vírus ellenes hatás) megerősítették. Az alkaloidok szintézise mellett, azok közeli analogonjait is előállították.

Ezen munkákból elsősorban **J.H.v.Maarseveen** és mtársai nevét kell megemlíteni, akik előállították –többek között – a 7-dezbróm-6-metoxi-eudisztomin-K-t (**28**). A nevezett molekula a jelentős vírus ellenes hatása mellett, a tumorsejtekkel szemben is aktívnek bizonyult [12].

Részben a kedvező biológiai hatás, részben pedig a három heteroatomot tartalmazó héttagú D-gyűrű (mely széles variációs lehetőséget rejt magában) felkeltette az érdeklődésünket. A fentiek fényében olyan megvalósítandó szintézisutakat jelöltünk ki, melyekkel alkaloidszerű molekulák állíthatók elő. Elsőként racém glutaminsavból nyolc lépésben a megtervezett reakciópartnert (**29**) állítottuk elő, amit az N_b -hidroxi-triptamin bázikus nitrogénatomján Teoc-védőcsoportot (trimetilszilil-etoxikarbonil) tartalmazó molekulával (**30**) reagáltattunk. Megjegyzem, hogy az N_b acilezőpartnerét, a klór-trimetilsziletil-formiátot is magunk állítottuk elő brómecetsav-etilészterből, három lépésben. A **30** és a **29** reakciója öt lépésben (O-alkilezés \rightarrow Teoc védőcsoport eltávolítása \rightarrow acetál hidrolízise \rightarrow intramolekuláris Pictet-Spengler reakció és a Z-csoport eltávolítása) eredményezte a 7-dezbróm-12-karbaeudisztomin-K 2,10-diepimerjét (**31**).

Ezt követően dioxazepin-gyűrűt tartalmazó alkaloidszerű molekulát építettünk ki. DL-szerinből kiindulva négy lépésben előállítottuk a **32** aldehídet, melyet N_b -hidroxi-triptaminnal reagáltattunk. A konvegens szintézis végtermékét, a 6-dezbróm-12-oxaeudisztomin-L-t (**33**) β -karbolin származékon keresztül nyertük [13].

Az utóbbi időben egyre nagyobb az igény azon vegyületek előállítására melyek hatékony glikozidáz inhibitorok. A héttagú azacukrok ebbe a családba tartoznak [14, 15].

Fuentes és mtársai egy új, rövid, könnyen megvalósítható eljárást dolgoztak ki a héttagú iminociklitolok szintézisére [16]. A taglalt témának további lendületet adott **Hongqing Li** csoportjának azon eredménye miszerint a monociklusos polihidroxiazepinek (az u.n. iminociklitolok) a kiemelkedő vírusellenes hatásuk mellett, (többek között) diabétesz- és rákellenes hatással is rendelkeznek [17 és az ott idézett irodalmak].

A fentiekben leírtak és a korábbi eredményeink alapján a kutatásunk irányát némileg módosítottuk és célul tűztük ki kondenzált gyűrűs iminociklitol származékok előállítását.

Munkahipotézisünk szerint elsőként D-galaktózból kívántuk a tervezett molekulát kiépíteni (\rightarrow acetamid \rightarrow „uronsav-származék” + homoveratrilamin \rightarrow savamid \rightarrow tiosavamid \rightarrow amin, majd a védőcsoportok eltávolítása után, intramolekuláris P-S ciklizáció). A megtervezett reakció az amin kialakulásáig problémamentes volt, ezt követően azonban más irányt vett. Az acetamid védőcsoportokat THF-ben 1M-os sósavoldattal távolítottuk el, majd a

feltételezetten keletkező polihidroxi-származékokat (a könnyebb izolálhatóság reményében) ecetsavanhidriddel acetileztük, amikor is a reakcióból rendhagyó szerkezetű molekulát (**34**) izoláltunk.

A bemutatottakkal párhuzamosan D-mannózból kiindulva (\rightarrow ditioacetál \rightarrow tritiléter \rightarrow tetrametiléter \rightarrow ditioacetál elbontása / aldehid / + triptamin \rightarrow β -karbolin származékok / két diasztereomer / \rightarrow detritilezések \rightarrow (majd csak az egyik diasztereomerből !) \rightarrow Appel reakció / CBr_4 , Ph_3P , CH_2Cl_2 , 0°C / \rightarrow **35**

Okulva a két reakció termékéből, a D-glükózzal az utóbbi reakciósor módosított változatát valósítottuk meg ($\rightarrow \rightarrow$ O-tritil-tetrametoxi-D-glükóz + triptamin \rightarrow diasztereomer β -karbolin származékok keveréke \rightarrow detritilezés / az izomerek keveréke / \rightarrow mezilezés \rightarrow epimerizációval kísért intramolekuláris alkilezés \rightarrow **36** [18].

Irodalomjegyzék:

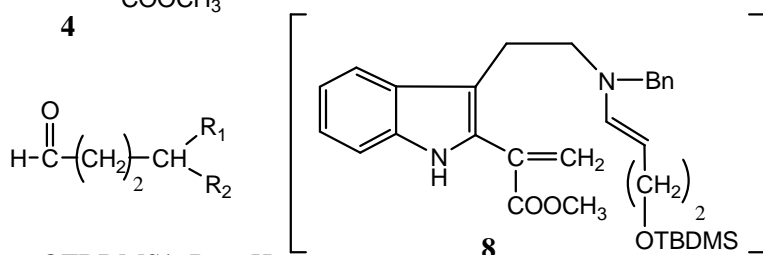
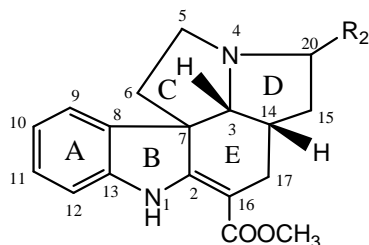
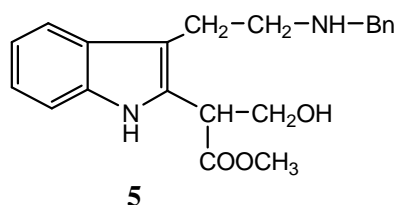
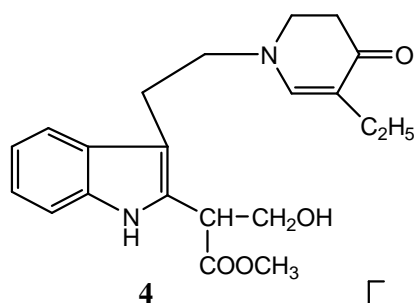
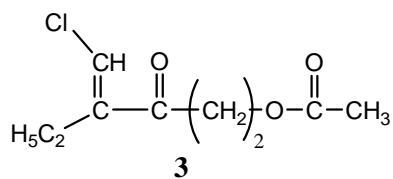
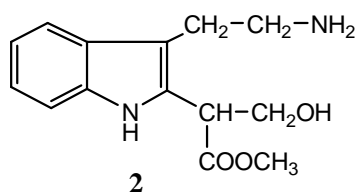
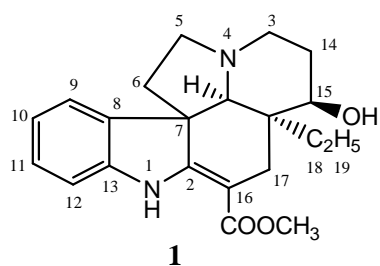
- [1] J.Éles, Gy.Kalaus, I.Greiner, M.Kajtár-Peredy, P.Szabó, L.Szabó and Cs.Szántay:
Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds 101.
A New Convergent Synthetic Pathway to build up the Aspidospermane Skeleton.
Simple Synthesis of 3-Oxovincadifformine and 3-Oxominovincine. Attempts to
produce 15 β -Hydroxyvincadifformine
Tetrahedron **58**, 8921-8927 (2002)
- [2] Gy.Kalaus, F.Tóth, I.Greiner, M.Kajtár-Peredy, Á.Gömöry, L.Hazai and Cs.Szántay:
Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds 103.
Recognition of an Unexpected Reaction and its Application in building the
Aspidospermane Skeleton. Simple Synthesis of 15 β -Hydroxyvincadifformine
Heterocycles **68**, 257-270 (2006)
- [3] Gy.Kalaus, I.Greiner, M.Kajtár-Peredy, J.Brlik, L.Szabó and Cs. Szántay:
Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds 63.
Synthetic Pathway for Preparing Alkaloids and Related Compounds with the
Aspidosperma Skeleton. Total Syntheses of (\pm)-Vincadifformine, (\pm)-Tabersonine
and (\pm)-3-Oxotabersonine
J.Org.Chem **58**, 1434-1442 (1993)
- [4] Gy.Kalaus, I.Juhász, J.Éles, I.Greiner, M.Kajtár-Peredy, Á.Gömöry, L.Hazai and
Cs. Szántay:
Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds 94.
Epimerization of Compounds with Aspidospermane and D-Secoaspidospermane
Skeleton
J. Heterocyclic Chem. **37**, 245-251 (2000)
- [5] F.Tóth, Gy.Kalaus, I.Greiner, M.Kajtár-Peredy, Á.Gömöry, L.Hazai and Cs.Szántay:
Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds 106.
An Efficient Convergent Synthetic Pathway to Build up the Ibophyllidine Skeleton II.
Total Synthesis of (\pm)-Deethylibophyllidine and (\pm)-14-Epi-Deethylibophyllidine
Heterocycles **68**, 2301-2317 (2006)
- [6] F.Tóth, Gy.Kalaus, I.Greiner, M.Kajtár-Peredy, Á.Gömöry, L.Hazai and Cs.Szántay:

- Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds 107.
An Efficient Convergent Synthetic Pathway to Build up the Ibophyllidine Skeleton III.
Total Synthesis of (±)-Ibophyllidine and (±)-20-Epiibophyllidine
Heterocycles **71**, 865-880 (2007)
- [7] F.Tóth, Gy.Kalaus, V.D.Horváth, I.Greiner, M.Kajtár-Peredy, Á.Gömöry, L.Hazai and Cs.Szántay:
Synthesis of Vinca Alkaloids and related Compounds 108.
Efficient Convergent Synthetic Pathway to the Ibophyllidine Skeleton IV.
First Synthesis of (±)-18-Hydroxy-20-Epiibophyllidine
Tetrahedron **63**, 7823-7827 (2007)
- [8] F.Tóth, Gy.Kalaus, I.Greiner, M.Kajtár-Peredy, Á.Gömöry, L.Hazai and Cs. Szántay:
Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds 105.
Efficient Convergent Synthetic Pathway to the Ibophyllidine Skeleton and Synthesis of
(±)-19-Hydroxy-ibophyllidine and (±)-19-Hydroxy-20-Epiibophyllidine
Tetrahedron **62**, 12011-12016 (2006)
- [9] F.Tóth, Gy.Kalaus, G.Pipa, I.Greiner, Á.Szőllőssy, A. Rill, Á.Gömöry, L.Hazai and Cs.Szántay:
Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds 109.
An Intramolecular [4 + 2] Cycloaddition Mediated Biomimetic Synthesis of (±)-Iboxyphylline
Heterocycles **75**, 65-76 (2008)
- [10] F.Tóth, J.Oláh, Gy.Kalaus, I.Greiner, Á.Szőllőssy, Á.Gömöry, L.Hazai and Cs.Szántay:
Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds 110.
A New Synthetic Method for the Preparation of Pandoline-type Alkaloid-like Molecules
Tetrahedron **64**, 7949-7955 (2008)
- [11] Rinehart K.L.jr., Kobayashi J., Harbour G.C., Hughes R.G.jr., Mizesak S.A. and Scahill T.A.:
J. Am. Chem. Soc. **106**, 1525-1526 (1984)
- [12] Maarseveen J.H.v., Scheeren H.W., De Clercq E., Balzarini J. and Kruse C.G.:
Bioorg.Med.Chem. **5**, 955-970 (1997)
- [13] Ujvari V., Domonyi F., Kalaus Gy., Peredyné Kajtár M., Hazai L. és Szántay Cs.:
Kísérletek az eudisztomin alkaloidok oxazepin- és dioxazepin-gyűrűt tartalmazó analogonjainak a felépítésére
MTA Alkaloidkémiai munkabizottság ülése, Bfüred, 2004. ápr. 14-15
- [14] X. Quian, F. Moris-Varas, C.H.Wong:
Bioorg. and Med. Chem.Lett. **6**, 1117-1122 (1996)
- [15] Y.Le Merrer, L.Poitout, J.C.Depezay, I.Dosbaa, S.Geoffroy and M.J.Foglietti:
Bioorg.Med.Chem. **5**, 519-533 (1997)
- [16] J.Fuentes, D.Olano and M.A.Pradera:

Tetrahedron Lett. **40**, 4063-4066 (1999)

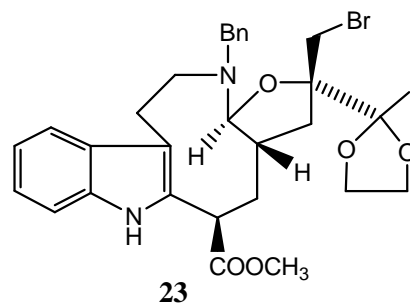
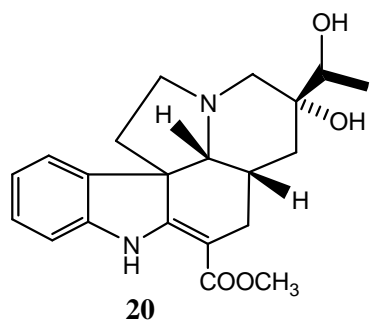
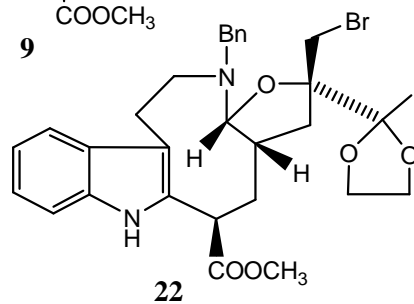
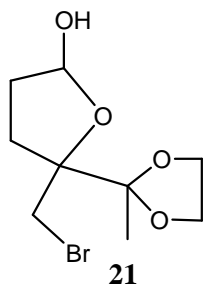
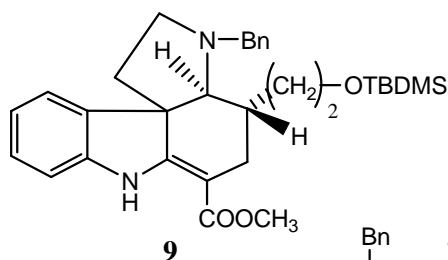
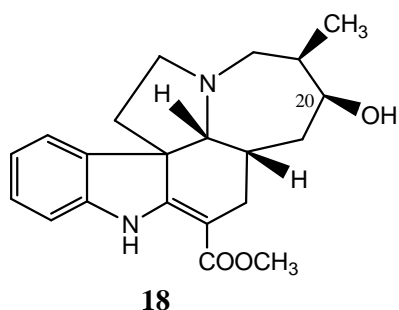
- [17] H.Li, Y. Blériot, J.M.Mallet, E.Rodriguez-Garcia, P.Vogel, Y.Zhang and P.Sinay:
Tetrahedron Asymmetry **16**, 313-319 (2005)

- [18] Ujvári V.,Kalaus Gy., Peredyné Kajtár M., Gömörý Á., Hazai L. és Szántay Cs.:
Kondenzált gyűrűs iminociklitol származékok előállítása
MTA Alkaloidkémiai munkabizottság ülése, Bfüred, 2006.máj.15-16

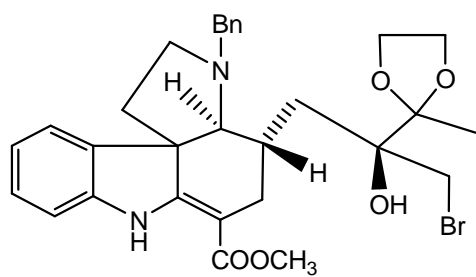


- 6** $R_2 = H$
10 $R_2 = \alpha C_2H_5$
11 $R_2 = \beta C_2H_5$
13 $R_2 = \beta (CH_2)_2-OH$
15 $R_2 = \beta CH(OH)-CH_3$
16 $R_2 = \alpha CH(OH)-CH_3$

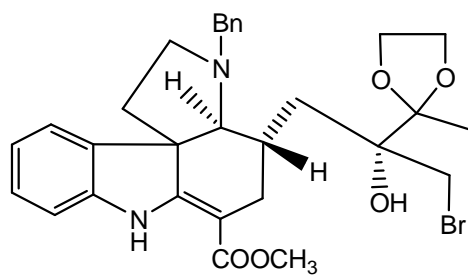
- 7** $R_1 = OTBDMS^*$ $R_2 = H$
12 $R_1 = OTBDMS$ $R_2 = C_2H_5$
14 $R_1 = OCOCH_3$ $R_2 = CH_2-COOCH_3$
17 $R_1 = Br$ $R_2 = CH(OTBDMS)-CH_3$
19 $R_1 = OCOCH_3$ $R_2 = CH(CH_3)-COOCH_3$



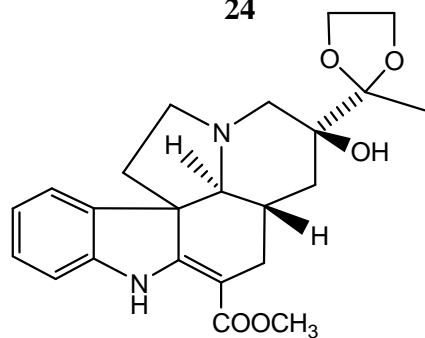
* terc.butyl-dimetilszilil-csoport



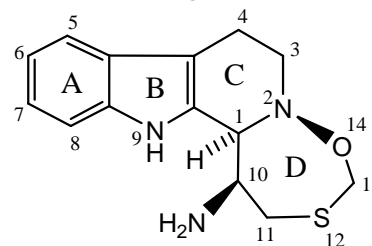
24



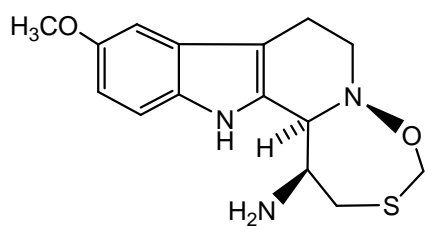
25



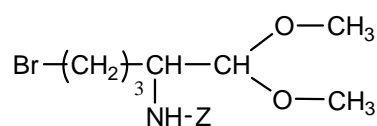
26



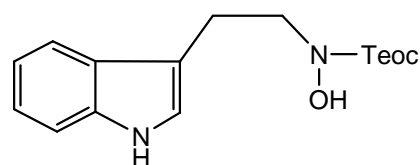
27



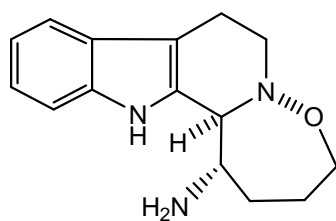
28



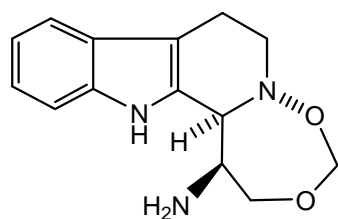
29



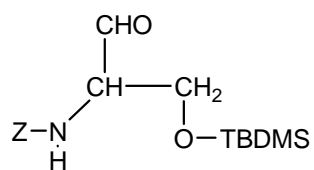
30



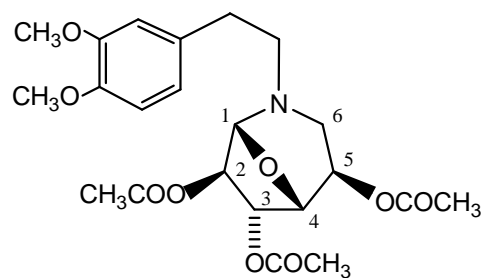
31



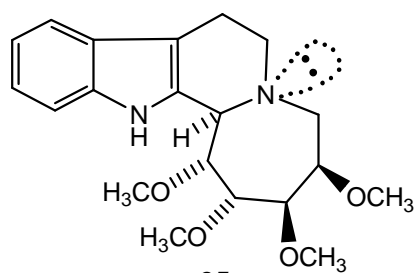
32



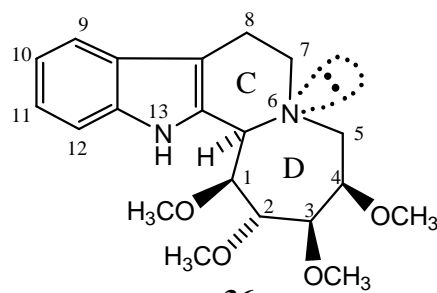
33



34



35



36